

(D6) PCT/EP 00/09558

US 10/089,663

**Rudolf Voigt**

unter Mitarbeit von  
**Manfred Bornschein**

# Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie

Fünfte, völlig überarbeitete Auflage

85 0570



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office Européen des Brevets



Weinheim  
Deerfield Beach, Florida  
Basel

Prof. Dr. rer. nat. habil. Rudolf Voigt  
Dr. sc. nat. Manfred Bornschein  
Wissenschaftsbereich Pharmazie  
Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin

Mit 279 Abbildungen und 115 Tabellen

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Voigt, Rudolf:**  
Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie/Rudolf Voigt.  
Unter Mitarb. von Manfred Bornschein. – 5., völlig überarbeitete Aufl. –  
Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel: Verlag Chemie. 1984.

ISBN 3-527-26112-5

Lizenzausgabe für die Bundesrepublik Deutschland  
Fünfte, völlig überarbeitete Auflage  
Alle Rechte vorbehalten  
© VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1984  
Printed in the German Democratic Republic  
Satz und Druck: Druckerei „Magnus Poser“ Jena

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

#### 8.2.2.4. Hochdisperses Siliciumdioxid

Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®) besitzt eine hohe spezifische Oberfläche und hat sich als Fließregulierungsmittel als besonders vorteilhaft ausgewiesen. Es setzt die gegenseitige Partikelhaftung und somit die interpartikuläre Reibung stark herab. Aerosil® bindet über Silanolgruppen Feuchtigkeit (es kann 40 % seiner Masse an Wasser aufnehmen) und behält dennoch als Pulver seine Fließfähigkeit.

#### 8.2.2.5. Milchzucker (Lactose)

Milchzucker stellt ein Disaccharid aus Glucose und Galactose dar und wird durch Kristallisieren, Zentrifugieren und Trocknen oder durch Sprühtrocknung aus Molke (vorwiegend Labmolke mit 5 % Lactose) gewonnen. In Abhängigkeit von der Konfiguration im Glucoseanteil unterscheidet man zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Lactose. Bei der in der pharmazeutischen Technologie verwendeten Lactose handelt es sich im allgemeinen um  $\alpha$ -Lactosemonohydrat. Für die Direktkompression eignet sich durch Sprühtrocknung gewonnene Lactose, die Tabletten mit großer Festigkeit ergibt. Gleiche Eigenschaften sind mit walzengetrocknetem Material zu erhalten. Als weitere Trockenbindemittel werden auch Polyethylenglycole (Molekülmasse 4000 bis 6000), Polyvinylpyrrolidon sowie Dicalciumphosphat (Dihydrat oder wasserfrei) (Encompress®) verwendet. In vielen Fällen läßt sich auch eine Direkttablettierung mit einer Hilfsstoffmischung, wie dem FST-Komplex (s. 8.5.9.), erreichen.

### 8.3. Granulierung

#### 8.3.1. Allgemeines

Im allgemeinen wird es notwendig sein, vor der Tablettierung die Arzneistoffe und notwendigen Hilfsstoffe zu granulieren (lat. granula = Korn), d. h. die Pulverteilchen in Granulatkörner zu überführen. Hierdurch wird eine Körnung erreicht, die Pulverpartikeln erhalten eine Haftfähigkeit, außerdem wird die Fließfähigkeit verbessert. Durch die Fließfähigkeit wird wiederum eine kontinuierliche, gleichmäßige Füllung der Matrize erzielt. Die Gleichförmigkeit des Granulats bedingt somit die Gleichförmigkeit der Tablette. Hieraus resultieren eine konstante Tablettenmasse und eine hohe Dosierungsgenauigkeit. MÜNZEL und AKAY definieren das Granulatkorn als ein „zusammengekittetes“ asymmetrisches Aggregat aus Pulverpartikeln (ganzen Kristallen, Kristallbruchstücken, Drogenpartikeln). Es weist keine harmonische geometrische Form auf. Vielmehr wird die Gestalt einer Kugel, eines Stäbchens, eines Zylinders usw. nur andeutungsweise eingehalten. Die Oberfläche ist in der Regel uneben und gezackt aufgerauht, das Granulatkorn oft mehr oder weniger porös.

Bei der Granulierung verkleinert sich die gesamte Oberfläche aller Pulverteilchen, was eine Verminderung der Adhäsionskraft zur Folge hat. Beim Pressen erfolgt dann eine Erhöhung der Haftfestigkeit der einzelnen Teilchen durch ein „Ineinanderkeilen“ der gezackten Oberflächen der Granulatkörner. Durch eine derartige Verzahnung erhält der Preßling seine Festigkeit. Beim Tablettiertvorgang entstehen

durch Druck Formkörper mit definierter Festigkeits- und Zerfallscharakteristik, wenn im Tablettiergut ausreichend starke Bindekräfte wirksam werden (s. 8.3.4.). Die an ein Granulat zu stellenden Anforderungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Das Granulat soll

- in Form und Farbe möglichst gleichmäßig sein,
- eine möglichst enge Kornverteilung besitzen und nicht mehr als 10 % pulverförmige Bestandteile enthalten,
- eine gute Gleitfähigkeit besitzen,
- eine ausreichende mechanische Festigkeit aufweisen,
- nicht zu trocken sein (3-5 % Restfeuchtigkeit),
- in Wasser gut zerfallen.

Granulate sind nicht nur Zwischenprodukte bei der Tablettierung, sondern bilden auch eine selbständige Arzneiform. In steigendem Maße überführt man Pulvermischungen in Granulatform, um eine bessere Einnahme und eine exaktere Dosierbarkeit zu erreichen. Durch Zugabe von Geschmackskorrigentien oder durch Dragieren kann darüber hinaus die Applikation noch weiter erleichtert werden. Granulate als selbständige Arzneiform weisen im allgemeinen ein etwas gröberes Korn auf als Granulate, die zur Tablettenpressung verwendet werden. Sie sind mechanisch widerstandsfähiger. Man erreicht das gröbere Korn durch stärkeres Befechten und Verkleben des Pulvers. Die Herstellung erfolgt in vier Phasen: Aggregieren der Pulvermischung unter Zugabe einer Granulierflüssigkeit, Zerteilen der Masse, Trocknen des Granulats und Absieben der Feianteile und gleichzeitige Zurüstung des Granulats, d. h. Auflockern der vom Trocknungsprozeß oft noch zusammenklebenden Granulatkörner durch vorsichtiges Bewegen auf dem Sieb.

Granulate, die Instanteigenschaften (s. 22.7.3.2.2.) aufweisen und sich daher schnell auflösen, eignen sich zur Sofortbereitung von Lösungen. Die sog. „Trockensäfte“ werden vom Patienten durch Auffüllen mit Wasser hergestellt.

Granulatkörner können, mit Lacklösungen überzogen, Magensaftresistenz erhalten oder nach entsprechender Behandlung Depotpräparate sein.

Es ist zwischen Aufbau- und Abbaugranulaten zu unterscheiden. Die herkömmliche Art der Granulierung führt zu *Abbaugranulaten*. Diese lassen sich in Feucht- und Trockengranulate untergliedern. Nach Aggregation des Pulvers mittels Flüssigkeit

Tabelle 16 Einteilung der Granulate

Aufbaugranulate		Abbaugranulate	
kontinuierliche Verfahren	diskontinuierliche Verfahren	Feuchtgranulierung	Trockengranulierung
Granulierung in der Granuliertrommel	Wirbelschichtgranulierung	<i>Prinzip der Bindung</i>	<i>Prinzip der Herstellung</i>
Kesselgranulierung	Chargenmischergranulierung	Krustengranulate	Brikettierung
Granulierung im Granulierteller	Sprühmischtrommelgranulierung	Klebstoffgranulate	
Fließbettgranulierung		Sintergranulate	
Sprühtrocknungsgranulierung		<i>Prinzip der Herstellung</i>	
Sprüherstarungsgranulierung		Preßgranulate	
		Lochscheibengranulate	
		Schüttelgranulate	

oder Preßdruck entstehen durch Zerlegung der Masse die Granulatkörner. Bei *Aufbaugranulaten* bilden sich aus Pulverpartikeln nach Zugabe von Granulierflüssigkeit durch Anlagerung von Nachbarpartikeln oder durch Partikel Aufbau direkt Granulatkörner aus. Die Bildung von Aufbaugranulaten kann nach kontinuierlichen und diskontinuierlichen Verfahren erfolgen. Feuchtgranulate unterscheiden sich nach der Art der Bindung oder nach Art der Herstellung (Tabelle 16).

### 8.3.2. Abbaugranulierung

#### 8.3.2.1. Feuchtgranulierung

##### 8.3.2.1.1. Bindungsprinzipien

Bei der Feuchtgranulierung (Naßgranulierung) befeuchtet man das zu verpressende Gut mit einer geeigneten Flüssigkeit derart, daß das Pulver zusammenbackt und sich erdfench anfühlt. Die Granulierflüssigkeit wird somit nach Bedarf zugesetzt. Sie wird anschließend wieder entfernt. Nach den angewendeten Granulierungsmitteln ist zu unterscheiden zwischen Krustengranulaten und Klebstoffgranulaten.

##### 8.3.2.1.1.1. Krustengranulate

Als Granulierflüssigkeiten werden eingesetzt: Wasser, Ethanol-Wasser-Mischungen, aber auch Isopropanol oder Methanol. Letztere können gleichfalls ohne Bedenken verwendet werden, da das Lösungsmittel beim Trocknen verdunstet. Voraussetzung für die Herstellung eines Krustengranulats ist, daß sich ein Teil des zu granulierenden Stoffes in der Flüssigkeit löst. Hierdurch bildet sich oberflächlich eine konzentrierte Lösung, die eine gewisse Klebkraft besitzt und zur Bindung der Pulverpartikeln beiträgt, so daß nach Entfernung des Lösungsmittels (Lufttrocknung bei 30–40 °C, z. B. mit Hilfe von Infrarotstrahlern oder eines Trockenschanks) eine feste Kruste entsteht. Grundsätzlich sollen zur Verpressung nur trockene Granulate kommen. Allerdings liefern zu trockene und somit spröde Granulate sehr leicht „deckelnde“ Tabletten. Von ganz besonderer Bedeutung ist der Grad der Löslichkeit des zu granulierenden Pulvers in den angewendeten Lösungsmitteln. Lactose kann ohne weiteres mit Wasser granuliert werden, da seine Löslichkeit hierin nur gering ist. Bei anderen Zuckern mit guter Wasserlöslichkeit, z. B. Saccharose, eignen sich dagegen Ethanol-Wasser-Mischungen.

##### 8.3.2.1.1.2. Klebstoffgranulate

Zur Herstellung von Klebstoffgranulaten werden wäßrige Lösungen verwendet, die klebende bzw. kleisternde Eigenschaften besitzen, wie Gelatinelösungen (2- bis 5proz.), Stärkekleister (5–20proz.), Arabisch-Gummi-Schleime (10–15proz.) und Zuckersirupe (50–66proz.). Gleichfalls verwendet man Celluloseetherschleime (1- bis 6proz.). Als sehr vorteilhaft kann auch ein 1–2proz. Ultraamylopectinschleim (UAP-Schleim) angesehen werden. UAP wird hierzu mit etwas Ethanol angeschlämmt.

existieren auch Apparate für den kontinuierlichen Betrieb. Bei einer weiteren Granulierungsvariante gelangt eine fließfähige Masse in das Fließbett eines Wirbelschichtgranulators, wo es durch einen von unten zugeführten Luftstrom bis zu einer Grenzkorngröße in der Schwebe gehalten wird. Durch die vielfältigen Berührungen der Teilchen ballen sie sich zu lockeren Agglomeraten zusammen, die sich bei weiterem Zusammenstoßen verdichten, abrunden und weiteres Korn anlagern, bis alle Einzelpartikeln gebunden sind. Ist der Aufbau der Granulatkörner bis zu einer bestimmten Größe erfolgt, fallen sie nach unten. Die Fließbettgranulierung liefert kugelförmige Granulatkörner.

Die Fließigenschaften des Granulats sind häufig so gut, daß es zur Direkttablettierung eingesetzt werden kann. Andererseits gilt die zu geringe Verdichtung des Materials als Nachteil des Verfahrens. Besonders leistungsfähige Anlagen liefern in 45 min 100 kg preßfertiges Granulat.

Der *Rotor-Wirbelschichtgranulator* (Fa. Glatt) vereinigt die Vorteile der Rollagglomeration (Teller- und Trommelgranulierung) und der Mischagglomeration (s. 8.3.3.7.), die durch intensiven Partikelkontakt zu dichten Granulatstrukturen führen, mit dem rationellen Verfahren der Wirbelschichtagglomeration. Im Gerät (Abb. 104) entsteht eine spiralförmige Gutbewegung, die durch Zentrifugalkräfte der rotierenden Scheibe ( $Z$ ), der Luftströmungskraft ( $W$ ) und den Gravitationskräften ( $G$ ) hervorgerufen wird. Durch zwei am Behälter gegenüberliegend angebrachte Zweistoffdüsen wird die Sprühflüssigkeit eingedüst. Der Verfahrensablauf läßt sich durch Temperatur- und Feuchtemessung der Zu- und Abluft, durch Messung der Temperatur im Granuliertgut und durch Erfassung des Luftdurchsatzes verfolgen. Als wichtigste Steuergröße für den Befeuchtungsprozeß hat sich die Temperatur im Granuliertgut erwiesen. Im Vergleich zum konventionellen Wirbelschichtverfahren besitzen die sphärischen Granulate höhere Schütt- und Stampfdichten sowie geringere Porositäten.

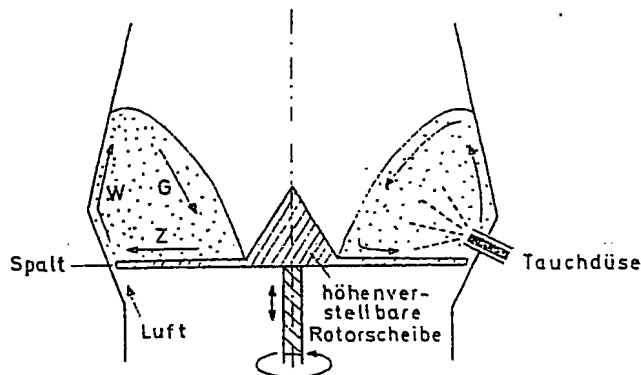


Abb. 104  
Rotor-Wirbelschichtgranulator  
(Fa. W. Glatt, Lufttechnischer  
Apparatebau, Binzen-Haltingen)

#### 8.3.3.5. Sprühtrocknungsgranulierung

Durch Zufuhr von Heißluft wird bei der Sprühtrocknung (Zerstäubungstrocknung) eine Lösung oder im allgemeinen eine Suspension in ein rieselfähiges Trockenprodukt umgewandelt. Die Flüssigkeit wird mittels rotierender Zerstäubungsscheiben in einen Heißluftstrom gesprüht (Abb. 105). Die Trocknung erfolgt sehr schnell und

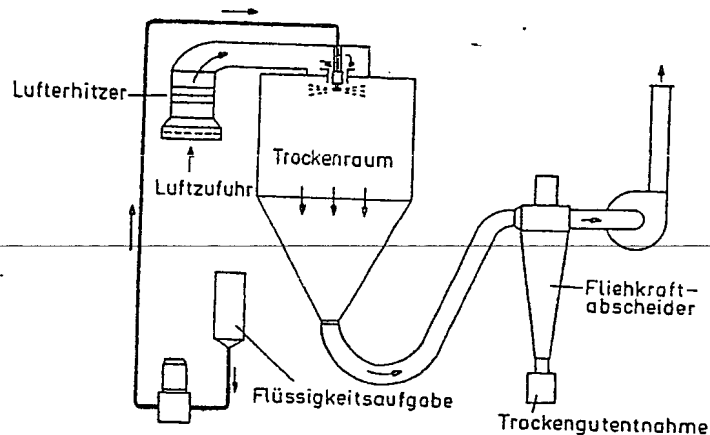


Abb. 105 Zerstäubungs-  
trockner für Sprühtrock-  
nungsgranulierung (Lurgi  
Gesellschaft für Wärme-  
technik mbH., Frankfurt  
Main)

schonend, da der Trocknungsluft trotz Zuführung von Heißluft durch Verdampfung des Lösungsmittels Wärme entzogen wird. Füllmittel, Bindemittel, Zerfallsmitte und Gleitmittel können suspendiert oder gelöst auf diesem Wege in ein kugelförmiges Granulat übergeführt und anschließend nach Zufügung des Arzneistoffs komprimiert werden (s. 1.5.5.).

#### 8.3.3.6. Sprüherstarrungsgranulierung

Die Sprüherstarrung (Sprühverperlung) kann im gleichen Gerät (s. 8.3.3.5.) erfolgen, mit dem Unterschied, daß eine versprühte Schmelze durch Einblasen von Kaltluft zum Erstarren gebracht wird. Das Verfahren dient zur Einbettung pulverförmiger Arzneimittel in Fette und Wachse. Die erhaltenen Granulate bilden bei der Herstellung von Arzneiformen mit verzögerter Wirkung die Depotdosis.

#### 8.3.3.7. Mischergranulierung

Das Prinzip der Aufbaugranulierung mit Mischern beruht darauf, daß das zu granulierende Gut in einer mischenden Bewegung gehalten wird und die Flüssigkeitszugabe mit den Misch- und den meist hiermit verbundenen Knetvorgängen in optimaler Relation steht. Die Zahl der Konstruktionstypen ist beträchtlich. Genannt seien als Beispiele rotierende Doppelkegel- und V-Mischer, die zur Vermeidung einer Verklumpung mit schaufelförmigen Einsätzen versehen sind, und der *Chargenmischer* (Abb. 106), bei dem Abstreifer oder Bürsten ein Ansetzen des zu granulierenden Gutes an den Wänden verhindern. Entsprechend der Bezeichnung Mischgranulierer erfolgt in den Geräten das Mischen und die Granulatbildung. Die Trocknung des Granulats muß getrennt vorgenommen werden, doch vergrößert sich die Zahl der Mischer, in denen Mischen, Granulieren und Trocknen in einem Arbeitsgang erfolgen. Vakuum-Rotationsmischertrockner gestatten eine besonders schonende Granulatherstellung.

Die jüngsten apparatetechnischen Entwicklungen werden an den folgenden Beispielen verdeutlicht.